

学位論文題名

肺高血圧症における右心形態および機能評価系の構築と
臨床応用

学位論文内容の要旨

【背景と目的】肺高血圧症(PH)は右心不全に至る進行性の予後不良の疾患群である。近年、薬物療法の進歩により、右心機能評価の重要性が高まり、心臓 MRI が注目を浴びている。しかし、心臓 MRI の問題点は、施設が限定されていることがある。さらに、心臓 MRI により右房機能の評価も可能だが、PH 症例で右房機能の評価が行われていない。そこで、研究①として、PH 症例において予後因子とされている心臓 MRI での右室駆出率(RVEF)を経胸壁心エコーを用いて、正確に再現性良く表す指標を検討する。次に、研究②として、心臓 MRI による時間容量解析により、PH 症例における右房の大きさや機能がどのようになっているのか、また既知の PH 症例の重症度指標との関連がどのようになっているかを検討し、PH 症例の右房指標の確立を試みることにした。両研究とも、PH の基準は、平均肺動脈圧 25 mmHg 以上かつ肺動脈楔入圧 15mmHg 以下。

【研究 1】肺高血圧症患者の右室収縮能の心エコー指標の正確性の検討。

【対象と方法】2010 年 4 月から 2011 年 2 月までの PH 評価のために入院した連続 37 例。心臓 MRI での RVEF は水平面の画像で内膜をトレースし評価。心エコー指標は以下の①～⑤の 5 つの、広くこれまでに右心機能評価に用いられている指標を用いた。①RV fractional shortening (RVFS) ②%RV area change ③Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) ④RV myocardial performance index (RVMPI) ⑤Systolic lateral tricuspid annular motion velocity (TV_{lat})。心エコー指標と、心 MRI から求めた RVEF の相関を、Pearson の相関係数と重回帰分析で評価。検者内、検者間の結果の妥当性を、ランダムに 10 例を選んで、intraclass correlations (ICC) で評価した。

【結果】患者背景は、平均年齢 53 歳、肺動脈性肺高血圧症 20 例(54%)、慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症 12 例(32%)、その他 5 例。右心カテーテル検査の結果は、平均肺動脈圧 39 ± 10 mmHg、心係数 2.8 ± 0.8 L/min/m²、肺血管抵抗 612 ± 271 dyne·sec·cm⁻⁵であった。心臓 MRI の結果は RVEF $38 \pm 11\%$ 。心エコー検査の結果は、RVFS $20 \pm 8\%$ 、%RV area change $31 \pm 17\%$ 、TAPSE 18.9 ± 4.5 mm、RVMPI 0.51 ± 0.23 、 TV_{lat} 9.3 ± 2.4 cm/sec。5 つ全ての、心エコー指標は心臓 MRI の RVEF と有意に相関した。(RVFS : $r = 0.48$, $P = 0.0011$; %RV area change: $r = 0.40$, $P = 0.0083$; TAPSE: $r = 0.86$, $P < 0.0001$; RVMPI : $r = -0.59$, $P < 0.0001$; TV_{lat} : $r = 0.63$, $P < 0.0001$)。TAPSE の相関係数が一番高値であり、重回帰分析では TAPSE のみが有意に心臓 MRI による RVEF を予測する因子であった。検者内 ICC はすべて 0.9 以上、検査者間 ICC は TAPSE と TV_{lat}

が0.9以上であった。

【結論】PH症例のRVEFは心エコーではTAPSEがもっとも正確に再現性良く表すと考えられた。

【研究2】肺高血圧症例の右房機能の時相容量解析。

【対象と方法】対象は2009年12月から2011年9月までの間にPH症例で入院した正常洞調律の50例と年齢性別の一致した21例のコントロール群。心臓MRIでの心房機能解析は、心房内面をトレースし、時間容量曲線から求めた。リザーバー機能はリザーバー容積、導管機能は導管容積、収縮機能は駆出率として右房機能を求め、容積は体表面積で割り、指数とした。PH群とコントロール群で右房指標の違いや、重症度WHO-functional class(WHO-FC)別にも右房指標を検討。また、右房指標と、既知のPHの重症度指標と相関があるか検討。

【結果】患者背景は、平均年齢51歳のPH50症例(WHO-FC II 22人、WHO-FC III 21人、WHO-FC IV 7人)。右心カテテル検査の結果は、肺動脈圧中央値39(32-46) mmHg、心係数2.7(2.3-3.3) L/min/m²、肺血管抵抗541(405-797) dyne·sec·cm⁻⁵。右房最大容積指数はPH群(56 [44-70] ml/m²)でコントロール群(40 [30-48] ml/m²)より有意(p<0.001)に大きく、右房リザーバー容積指数はPH群(13±4 ml/m²)でコントロール群(8 ±4 ml/m²)より有意(p<0.001)に小さく、導管容積指数はPH群(11±4 ml/m²)でコントロール群(18±11 ml/m²)より有意(p<0.001)に大きく、右房駆出率はPH群(34±4%)とコントロール群(33±9%)で有意差は認めなかった(p=0.925)。右房最大容積指数はWHO-FC III群とIV群で有意にコントロールより大きかった。対照的に、右房リザーバー容積指数はWHO-FC IIIとIV群でコントロール群と比較して有意に小さかった。右房駆出率はWHO-FC III群はコントロール群より有意に大きく、一方で、WHO-FC IV群はWHO-FC IIやIII群と比較して小さかった。最大右房容積指数は平均肺動脈圧などの右心カテテルデータと相関し、右室拡張末期容積指数、右室心筋重量係数、RVEF、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチドと有意な相関を認めた。同様に右房駆出率はほぼ右房最大容積指数が相関のあったものの相関を認めた。リザーバー容積指数は平均肺動脈圧、心係数、肺血管抵抗、RVEF、ANP、6分間歩行距離と有意な相関を認めた。右房導管容量指数は、心係数、右室拡張末期容積指数と有意に相関を認めた。

【結論】心臓MRIにおける、右房指標に関する研究では、コントロール群と比較してPH群で、右房の大きさは大きく、右房機能がPHの重症度により変化することが示された。また、それぞれの右房指標が異なったPHの臨床的パラメーターと相関した。今後の長期的な研究により、肺高血圧症例の右房の大きさや機能指標と臨床的な関係について明らかにする必要があると考えられた。

【総括】PH症例で心臓MRIによるRVEFを正しく評価できる心エコー指標として、日常臨床でも簡便に計測できるTAPSEが有用であることを示したことは、臨床的に非常に有用であると考えられる。さらに、PH症例における右心機能の評価に対して心臓MRI検査の有用性は、非侵襲的にRVEFのみではなく、右房容積や右房機能の評価できた点からも明らかである。今後、長期的なフォローを行い、これらの指標が、治療介入のタイミングや予後と関連するか検討が必要と考えられる。

学位論文審査の要旨

主査	教授	松居喜郎
副査	教授	丸藤哲
副査	教授	松野吉宏
副査	教授	西村正治

学位論文題名

肺高血圧症における右心形態および機能評価系の構築と臨床応用

肺高血圧症(PH)は右心不全に至る進行性の予後不良の疾患群である。近年、薬物療法の進歩により、右心機能評価の重要性が高まっている。特にMRIで評価した右室駆出率(RVEF)は新しい予後因子として注目されている。しかし、心臓MRIの問題点として、設備や専用ソフトの必要性により広く行えない点がある。一方、心臓MRIにより右房機能の評価も可能だが、PH症例における右房機能の評価についてはほとんど報告がない。そこで、研究①として、繰り返しの施行が可能な経胸壁心エコーの指標のうち、正確かつ高い再現性でRVEFを反映する指標がどれかを検討した。結果は、Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)が心臓MRIのRVEFと最も強く相関し、検査の再現性も良好であった。次に、研究②として、心臓MRIによる時間容量解析により、PH症例における右房のサイズ・機能の評価、またそれら右房指標と既知のPH症例の重症度指標との関連を検討した。結果は、コントロール群と比較してPH群で、右房のサイズは大きく、また右房機能指標がPHの重症度により変化することが示され、さらにそれぞれの右房指標が異なったPHの臨床的パラメーターと相関することが示された。

松野教授より、研究①に関してgold standardが心臓MRIのRVEFであることに関して、先行研究で心エコーのRVEFを用いている問題点を質問された。これに対し、心エコーでは、推定式が心室の形態が楕円であることを仮定しRVEFを測定している、右室の形態は明らかに楕円ではないので仮定に無理があると回答した。研究②に関して、右房の駆出率がコントロール群と比較してWHO-FCⅡやⅢで上昇しWHO-FCⅣで低下している理由について質問。これは、フランクスターリングの法則が関係していると考えられ、負荷がかかり始めると、心筋は代償して収縮を増すが、負荷が持続すると心筋が障害され、最終的には動かなくなるという機序が働いていると考えられると回答した。

丸藤教授より、研究①②ともに、臨床研究として目的がはっきりし結果もでていて意義のある研究であるとの総評があった。研究①に関して、重回帰分析を行っているが、step wise法や信頼区間を記載したほうが良いのではとのコメントがあった。また、右室駆出率の推定式も、回帰式からすぐ求めることが可能であるとの指摘があった。研究②に関して、右房と右室の関係に対する重回帰分析の記載方法に関して、因果関係が逆ではないかとの指摘があった。②に関しては指摘の通りであり、記載を修正すると返答した。

西村教授より、研究②に関して、横断研究であることが研究の質の面から問題であるが、今回の結果はこれからどのように役立つ可能性があるかとの質問された。これに関しては、今後の経過観察を行うことにより、過去の予後因子とされているものと比較して有用かどうかを判定する必要があること。見通しとして、

左心系疾患では左房の大きさが予後規定因子との報告もあり、右房の大きさを中心に解析をしていきたいと考えていると回答した。

松居より研究①②共通して三尖弁逆流がこの研究に影響を与えた可能性についてどう考えるかと質問した。研究①に関しては、心臓 MRI の RVEF との比較とエコーの収縮能の指標の相関を見るのは、形態を比較しているので、三尖弁逆流の影響は考えなくていいと考えられると回答した。研究②に関しては、三尖弁逆流の影響は心房機能に影響を与えている可能性があるが、心臓 MRI での三尖弁逆流の評価方法は定まっていないので今後の課題と考えられると返答した。さらに、心臓 MRI の RVEF を右室収縮能の gold standard に用いることが適切であるのか、また、調べること自体にどれほどの意義があるのかという質問をした。これに関しては、肺高血圧症例では現時点で、RVEF は予後の指標であると報告されおり、調べる意義はあると考えていると回答した。また、収縮能の代表として RVEF を用いている点には、臨床的には収縮能の指標と考えてよいが、三尖弁逆流や前負荷・後負荷にも影響を受ける指標であることは明らかである。、動物実験レベルでは、心負荷を変化させることにより、Emax (Ees) が提唱されているが実臨床で求めることは困難であり今後新たな肺高血圧症の右室収縮能のより良い指標の検討が必要と考えられると回答した。

この論文は、今回の学位論文審査で高く評価され、今後の肺高血圧症例の右心機能の簡便な評価につながる可能性や新たな肺高血圧症例の右心機能不全の指標となる可能性に期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。